

(11)Publication number : 2000-080189

(43)Date of publication of application : 21.03.2000

(51)Int.Cl.

C08J 7/06

A61L 33/10

C08F 2/48

C08J 7/18

(21)Application number : 10-250194

(71)Applicant : DAINIPPON INK &amp; CHEM INC

(22)Date of filing : 04.09.1998

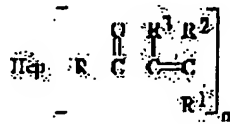
(72)Inventor : TAKADA TETSUO  
EBATO MAKIKO

## (54) SURFACE-HYDROPHILIC MOLDING AND ITS PRODUCTION

## (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a highly hydrophilic highly biocompatible molding by forming on the surface of a molding a hydrophilic layer comprising a polymerizable compound having a hydrophilic group except a heparin residue and a polymerizable compound having a heparin residue.

**SOLUTION:** The polymerizable compound (A) having a hydrophilic group except a heparin residue is a polymerizable compound having a hydrophilic group such as a sulfone group, a quat. ammonium group, or a carboxyl group, and the polymerizable compound (B) having a heparin residue is a heparin derivative of the formula (wherein R is a direct bond, -O-, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, or the like; and Hep is a heparin residue). A hydrophobic photopolymerizable composition is molded into a shaping, and the shaping is brought into contact with a hydrophilic liquid containing components A and B and irradiated with an actinic light, whereupon the shaping is cured, and the hydrophobic compound and the hydrophilic compound are copolymerized at the interface between the shaping and the hydrophilic liquid to chemically bond molecules of the hydrophilic compound to the surface. No photopolymerization reaction takes place in the hydrophilic liquid except the interface of contact. The surface- hydrophilic molding does not suffer from swelling.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of extinction of right]

**JP2000080189**

Publication Title:

**SURFACE-HYDROPHILIC MOLDING AND ITS PRODUCTION**

Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a highly hydrophilic highly biocompatible molding by forming on the surface of a molding a hydrophilic layer comprising a polymerizable compound having a hydrophilic group except a heparin residue and a polymerizable compound having a heparin residue.

**SOLUTION:** The polymerizable compound (A) having a hydrophilic group except a heparin residue is a polymerizable compound having a hydrophilic group such as a sulfone group, a quat. ammonium group, or a carboxyl group, and the polymerizable compound (B) having a heparin residue is a heparin derivative of the formula (wherein R is a direct bond, -O-, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, or the like; and Hep is a heparin residue). A hydrophobic photopolymerizable composition is molded into a shaping, and the shaping is brought into contact with a hydrophilic liquid containing components A and B and irradiated with an actinic light, whereupon the shaping is cured, and the hydrophobic compound and the hydrophilic compound are copolymerized at the interface between the shaping and the hydrophilic liquid to chemically bond molecules of the hydrophilic compound to the surface. No photopolymerization reaction takes place in the hydrophilic liquid except the interface of contact. The surface- hydrophilic molding does not suffer from swelling.

-----

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-80189  
(P2000-80189A)

(43) 公開日 平成12年3月21日 (2000.3.21)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 8 J 7/06		C 0 8 J 7/06	Z 4 C 0 8 1
A 6 1 L 33/10		A 6 1 L 33/00	A 4 F 0 0 6
C 0 8 F 2/48		C 0 8 F 2/48	4 F 0 7 3
C 0 8 J 7/18		C 0 8 J 7/18	4 J 0 1 1

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平10-250194

(22) 出願日 平成10年9月4日 (1998.9.4)

(71) 出願人 000002886

大日本インキ化学工業株式会社  
東京都板橋区坂下3丁目35番58号

(72) 発明者 高田 哲生

茨城県つくば市松代4-11-2-424-107

(72) 発明者 江波戸 真紀子

千葉県八千代市八千代台南3-3-16-305

(74) 代理人 100088764

弁理士 高橋 勝利

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 表面親水性成形物及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ヘパリンの抗血栓性と親水基の低タンパク、低血小板粘着作用及び親水層の生体的不活性 (inert) 等の性質を持ち合わせた表面親水性成形物 (抗血栓性材料或いは生体適合性材料) を提供すること。

【解決手段】 表面に (A) ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物、及び (B) ヘパリン残基を有する重合性化合物からなる親水性層を有する表面親水性成形物。

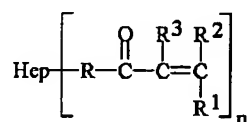
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 表面に(A)ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物からなる親水性層を有することを特徴とする表面親水性成形物。

【請求項2】 ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物(A)が、スルホン基、4級アンモニウム基、カルボキシル基、燐酸残基、アミン残基、ポリエチレングリコール鎖、糖残基、アミノ酸残基及び両性イオン基から成る群から選ばれる親水基を有する重合性化合物である請求項1記載の表面親水性成型物。

【請求項3】 ヘパリン残基を有する重合性化合物(B)が一般式(1)

【化1】



〔式中、Rは、直接結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ 又は

$-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n-$

(式中、mは1~9の整数を表わす。)を表わし、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、各々独立に水素原子又は炭素原子数1~6のアルキル基を表わし、 $\text{R}^3$ は、水素原子又はメチル基を表わし、Hepはヘパリン残基を表わし、nは1以上の整数を表わす。〕で表わされるヘパリン誘導体である請求項1又は2記載の表面親水性成形物。

【請求項4】 (1) 1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)と光重合開始剤とを含有する疎水性の光重合性組成物を薄膜状、糸状、ビーズ状、その他の任意形状に賦形した賦形物(b)を成形する第1工程と、(2) 賦形物(b)の表面に、重合性不飽和結合を有する親水性化合物(c)を含有する親水性液体(d)に接触させる第2工程と、(3) 前記接触状態下の賦形物(b)に活性光線を照射することによって、

(イ) 賦形物(b)を硬化させると共に、

(ロ) 賦形物(b)と親水性液体(d)との界面で、疎水性化合物(a)と親水性化合物(c)とを共重合させて疎水性の賦形物(b)の表面に親水性化合物(c)の分子を化学的に結合させるが、

(ハ) 親水性液体(d)の中では前記接触界面を除き光重合反応を起さない第3工程とから成る表面親水性成形物の製造方法において、

重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)として、(A)ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物を用いることを特徴とする表面親水性成形物の製造方法。

【請求項5】 ヘパリン残基以外の親水基を有する重合

性化合物(A)が、スルホン基、4級アンモニウム基、カルボキシル基、燐酸残基、アミン残基、ポリエチレングリコール鎖、糖残基、アミノ酸残基及び両性イオン基から成る群から選ばれる親水基を有する重合性化合物である請求項4記載の表面親水性成型物の製造方法。

【請求項6】 ヘパリン残基を有する重合性化合物(B)が請求項3記載の一般式(1)で表わされる化合物である請求項4又は5記載の表面親水性成形物の製造方法。

【請求項7】 (1) 1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)と光重合開始剤とを含有する疎水性の光重合性組成物を薄膜状、糸状、ビーズ状、その他の任意形状に賦形した賦形物(b)を形成する第1工程と、(2) 賦形物(b)に活性光線を照射して賦形物(b)を予備硬化させるが、少なくとも賦形物(b)の表面に重合性不飽和二重結合が残留した状態に維持する第2工程と、(3) 予備硬化した賦形物(b)の表面に、重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)を含有する親水性液体(d)に接触させる第3工程と、(4) 前記接触状態下にある予備硬化した賦形物(b)に活性光線を照射することによって、

(イ) 賦形物(b)を硬化させると共に、

(ロ) 賦形物(b)と親水性液体(d)との界面で、疎水性化合物(a)と親水性化合物(c)とを共重合させて疎水性の賦形物(b)の表面に親水性化合物(c)の分子を化学的に結合させるが、

(ハ) 親水性液体(d)の中では前記接触界面を除き光重合反応を起さない第4工程とから成る表面親水性成形物の製造方法において、

重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)として、(A)ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物を用いることを特徴とする表面親水性成形物の製造方法。

【請求項8】 ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物(A)が、スルホン基、4級アンモニウム基、カルボキシル基、燐酸残基、アミン残基、ポリエチレングリコール鎖、糖残基、アミノ酸残基及び両性イオン基から成る群から選ばれる親水基を有する重合性化合物である請求項7記載の表面親水性成型物の製造方法。

【請求項9】 ヘパリン残基を有する重合性化合物(B)が請求項3記載の一般式(1)で表わされる化合物である請求項7又は8記載の表面親水性成形物の製造方法。

【請求項10】 薄膜状、糸状、ビーズ状、その他の任意形状の成形品に、(A)イオン基、カルボキシル基、燐酸残基、アミン、糖残基、アミノ酸残基及び両性イオンから成る群から選ばれる官能基を有する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物の存在下でラジカルを発生させることによって、成形品の表面に発生したラジカルと重合性化合物(A)及び重合成

化合物(B)を反応させて、成形品の表面に、ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物(A)及びヘパリン残基を有する重合性化合物(B)をグラフトさせることを特徴とする表面親水性成形物の製造方法。

【請求項11】ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物(A)が、スルホン基、4級アンモニウム基、カルボキシ基、磷酸残基、アミン残基、ポリエチレングリコール鎖、糖残基、アミノ酸残基及び両性イオン基から成る群から選ばれる親水基を有する重合性化合物である請求項10記載の表面親水性成形物の製造方法。

【請求項12】ヘパリン残基を有する重合性化合物(B)が請求項3記載の一般式(1)で表わされる化合物である請求項10又は11記載の表面親水性成形物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医療分野において適用される、タンパク吸着が少なく、生体適合性に優れた表面親水性成形物及びその製造方法に関するものであり、更に詳しくは、成形物表面にヘパリン残基以外の親水基を有する化合物及びヘパリン残基を有する化合物を表面に結合させた表面親水性成形物及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】医療分野で使用されている成形物において大きな問題点は、生体適合性の不足から生じるものが多く、例えば、血栓、溶血、感作性、免疫反応等の発生が挙げられる。それらの中でも、特に血栓(血液凝固)の発生が長期使用の医療材料(例えば、人工心肺、血液回路等)にとって致命的な問題である。

【0003】このような問題点を解決するために、通常、成形物の表面に親水化処理や生体適合性処理が行われている。例えば、特開平10-53658号公報には、ビニル系化合物と光重合開始剤からなる重合性組成物を賦形し、得られた未硬化の賦形物を、親水基を有するビニル系化合物と接触させた状態で、これらに活性光線を照射することによって、未硬化の賦形物を硬化させると共に、賦形物の表面において、ビニル系化合物と親水基を有するビニル系化合物の一部を共重合させる表面親水性成形物の製造方法が提案されている。また、特開平5-177119号公報には、4級アミン及びリン酸アニオン基を有するメタクリレートとメタクリル酸エステルからなる共重合体を溶剤に溶解させ、該溶液を疎水性多孔質膜の細孔表面にコーティングした後、溶剤を揮発させることにより、該共重合体を膜の細孔表面に保持させる方法が提案されている。更に、特開平7-72430号公報及び特開昭54-63025号公報には、リン脂質類似構造を有するビニルモノマーを材料の表面にグラフト重合させる方法が提案されている。一方、ヘパ

リン残基を有する化合物による材料の表面処理としては、特開昭55-158055号公報には、不飽和二重結合を有するヘパリン誘導体の存在下で材料の表面を活性線処理する方法が提案されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】特開平10-53658号公報、特開平5-177119号公報、特開平7-72430号公報及び特開昭54-63025号公報に開示されている生体適合性や選択吸着性を有する表面親水性成形物において、それらの親水基は、低タンパク吸着性や、生体的不活性な性質(inert)の付与には寄与するが、アンチトロンビン(ATIII)等によるトロンビン阻害反応を促進するような作用は有しないので、得られた表面親水性成形物は、抗血栓性(血液凝固)の面では、十分に満足できる性能を有するものではなかった。

【0005】上述のトロンビンは、分子量約37,000、二本鎖からなる糖蛋白質であって、血液凝固因子を活性化させる性質を有している。アンチトロンビン(ATIII)は、分子量約59,000の1本鎖糖蛋白質であって、トロンビンと複合体を形成し、血液凝固を阻害する働きを有している。

【0006】一方、特開昭55-158055号公報には、不飽和二重結合を有するヘパリン誘導体を用いることにより、材料の表面に優れた抗血栓性作用を付与できることが記載されている。ヘパリンによる抗血栓性作用は、ヘパリンがアンチトロンビン(ATIII)と結合することにより、ATIIIの高次構造がわずかに変化し、トロンビンと結合しやすくなる点にある。ATIIIのトロンビン阻害速度は、ヘパリンで1万倍以上も促進される。しかしながら、ヘパリンが結合している表面には、特に長時間血液と接触した場合、他の蛋白質の吸着や、血球、血小板等の粘着が起り、次第に蛋白質の変性や血小板の活性化が起り、最終的にトロンビン以外の凝固因子による血栓や血液凝固が生じてしまう、という問題点を有する。

【0007】本発明が開発しようとする課題は、ヘパリンの抗血栓性と親水基の低タンパク、低血小板粘着作用及び親水層の生体的不活性(inert)等の性質を持ち合わせた表面親水性成形物(抗血栓性材料或いは生体適合性材料)を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、(A)ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物からなる親水性層を成形物の表面に設けることにより、抗血栓性作用と共に、蛋白質の吸着や血小板粘着を防止する効果を示すことを見出し、発明を完成するに至った。

【0009】即ち、本発明は上記課題を解決するために、(I)表面に(A)ヘパリン残基以外の親水基を有

する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物からなる親水性層を有することを特徴とする表面親水性成形物を提供する。

【0010】また、本発明は上記課題を解決するために、(II)(1)1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)と光重合開始剤とを含有する疎水性の光重合性組成物を薄膜状、糸状、ビーズ状、その他の任意形状に賦形した賦形物(b)を成形する第1工程と、(2)賦形物(b)の表面に、重合性不飽和結合を有する親水性化合物(c)を含有する親水性液体(d)に接触させる第2工程と、(3)前記接触状態下の賦形物(b)に活性光線を照射することによって、(イ)賦形物(b)を硬化させると共に、(ロ)賦形物(b)と親水性液体(d)との界面で、疎水性化合物(a)と親水性化合物(c)とを共重合させて疎水性の賦形物(b)の表面に親水性化合物(c)の分子を化学的に結合させるが、(ハ)親水性液体(d)の中では前記接触界面を除き光重合反応を起さない、第3工程とから成る表面親水性成形物の製造方法において、重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)として、(A)ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物を用いることを特徴とする表面親水性成形物の製造方法を提供する。

【0011】さらに、本発明は上記課題を解決するために、(III)(1)1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)と光重合開始剤とを含有する疎水性の光重合性組成物を薄膜状、糸状、ビーズ状、その他の任意形状に賦形した賦形物(b)を形成する第1工程と、(2)賦形物(b)に活性光線を照射して賦形物(b)を予備硬化させるが、少なくとも賦形物(b)の表面に重合性不飽和二重結合が残留した状態に維持する第2工程と、(3)予備硬化した賦形物(b)の表面に、重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)を含有する親水性液体(d)に接触させる第3工程と、(4)前記接触状態下にある予備硬化した賦形物(b)に活性光線を照射することによって、(イ)賦形物(b)を硬化させると共に、(ロ)賦形物(b)と親水性液体(d)との界面で、疎水性化合物(a)と親水性化合物(c)とを共重合させて疎水性の賦形物(b)の表面に親水性化合物(c)の分子を化学的に結合させるが、(ハ)親水性液体(d)の中では前記接触界面を除き光重合反応を起さない、第4工程とから成る表面親水性成形物の製造方法において、重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)として、(A)ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物を用いることを特徴とする表面親水性成形物の製造方法を提供する。

【0012】さらにまた、本発明は上記課題を解決する

ために、(IV)薄膜状、糸状、ビーズ状、その他の任意形状の成形品に、(A)イオン基、カルボキシル基、燐酸残基、アミン、糖残基、アミノ酸残基及び両性イオンから成る群から選ばれる官能基を有する重合性化合物、及び(B)ヘパリン残基を有する重合性化合物の存在下でラジカルを発生させることによって、成形品の表面に発生したラジカルと重合性化合物(A)及び重合性化合物(B)を反応させて、成形品の表面に、ヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物(A)及びヘパリン残基を有する重合性化合物(B)をグラフトさせることを特徴とする表面親水性成形物の製造方法を提供する。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明の表面親水性成形物の表面に設けられる親水性層を構成するヘパリン残基以外の親水基を有する重合性化合物(A)は、有機、無機を問わず、熱、活性光線例えば紫外線、可視光、赤外線等の照射により重合し、ポリマーとなるものであれば良く、ラジカル重合、アニオン重合、カチオン重合等、任意のものであって良い。そのような化合物としては、例えば、分子内にビニル基、ビニリデン基、アクリロイル基、メタクリロイル基〔以下、アクリロイル基とメタクリロイル基を併せて(メタ)アクリロイル基と称する。(メタ)アクリル、(メタ)アクリレート等についても同様である〕等の重合性官能基を有する化合物が挙げられるが、中でも活性光線照射により重合速度が速いことから、(メタ)アクリロイル基を有する化合物が好ましい。

【0014】また、重合性化合物(A)のヘパリン以外の親水基としては、例えば、スルホン基、4級アンモニウム基、カルボキシル基、燐酸残基、アミン残基、ポリエチレングリコール鎖、ヘパリン残基以外の糖残基、アミノ酸残基、両性イオン基、などが挙げられ、これらの中でも、スルホン基、4級アンモニウム基、燐酸残基、ポリエチレングリコール鎖、ヘパリン残基以外の糖残基、両性イオン基が好ましい。

【0015】スルホン基を有する重合性化合物としては、例えば、スルホン酸ナトリウムエトキシ(メタ)アクリレート、などが挙げられる。

【0016】4級アンモニウム基を有する重合性化合物としては、例えば、トリメチルアンモニオエチル(メタ)アクリレート、などが挙げられる。

【0017】カルボキシル基を有する重合性化合物としては、例えば、 $\omega$ -カルボキシカプロラクトン(メタ)アクリレート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチルヘキサヒドロハイドロゲンフタレート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチルコハク酸、2-(メタ)アクリロイルオキシプロピルハイドロゲンフタレート、(メタ)アクリル酸ダイマー、などが挙げられる。

【0018】燐酸残基を有する重合性化合物としては、例えば、トリメチル〔2-(メタ)アクリロイルオキシ

エチル]ホスホニウムクロライド、トリ-*n*-ブチル[2-(メタ)アクリロイルオキシエチル]ホスホニウムクロライド、(メタ)アクリロイルオキシエチル燐酸、(メタ)アクリロイルオキシデシル燐酸、β-(メタ)アクリロイルオキシエチルフェニル燐酸、などが挙げられる。

【0019】アミン残基を有する重合性化合物としては、例えば、(メタ)アクリルアミド、*N*, *N*-ジメチル(メタ)アクリルアミド、*N*, *N*-ジエチル(メタ)アクリルアミド、*N*-イソプロピル(メタ)アクリルアミド、*N*, *N*-ジメチルアミノプロピル(メタ)アクリルアミド、(メタ)アクリロイルモルホリン、*N*, *N*-ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート、*N*-メチレンビス(メタ)アクリルアミド、などが挙げられる。

【0020】ポリエチレングリコール鎖を有する重合性化合物としては、例えば、メトキシジエチレングリコール(メタ)アクリレート、メトキシテトラエチレングリコール(メタ)アクリレート、メトキシノナエチレングリコール(メタ)アクリレート、メトキシポリエチレングリコール(メタ)アクリレート、などが挙げられる。

【0021】ヘパリン残基以外の糖残基を有する重合性化合物としては、例えば、6-(メタ)アクリロル(1-*O*)*n*-ブチルグルコシド、6-(メタ)アクリロルグルコース、6-(メタ)アクリロルセロビオース、などが挙げられる。

【0022】アミノ酸残基を有する重合性化合物としては、例えば、*N*-(メタ)アクリロイルアスパラギン、*N*-(メタ)アクリロイルオキシエチルアミノアスパラギン、*N*-(メタ)アクリロイルグルタミン、*N*-(メタ)アクリロイルオキシエチルアミノグルタミン、などが挙げられる。

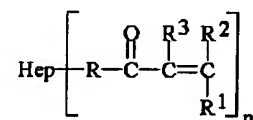
【0023】両性イオン基を有する重合性化合物としては、例えば、2-[ (メタ)アクリロイルオキシ]エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、(メタ)アクリロイルオキシブチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、(メタ)アクリロイルオキシノナエチレンオキサイド-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、(メタ)アクリロイルオキシトリプロピレンオキサイド-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(ビニルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(*p*-ビニルベンジルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(アリルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(スチリルオキシ)エチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(エトキシマロイルオキシ)エチル-2'-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、などが挙げられる。

【0024】これらの親水基を有する重合性化合物は、単独で用いることも、2種類以上を混合して用いることもできる。

【0025】ヘパリン残基を有する重合性化合物(B)は、ヘパリン残基と重合性官能基を有する化合物が挙げられる。これらの中でも、一般式(1)

【0026】

【化2】



【0027】[式中、Rは、直接結合、-O-、-CO-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>又は-(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>m</sub>-

(式中、mは1~9の整数を表わす。)を表わし、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、各々独立に水素原子又は炭素原子数1~6のアルキル基を表わし、R<sup>3</sup>は、水素原子又はメチル基を表わし、Hepはヘパリン残基を表わし、nは1以上の整数を表わす。]で表わされるヘパリン誘導体が好ましい。

【0028】一般式(1)で表わされるヘパリン誘導体としては、例えば、モノ[(メタ)アクリロイル]ヘパリン、ジ[(メタ)アクリロイル]ヘパリン、テトラ[(メタ)アクリロイル]ヘパリン、ヘキサ[(メタ)アクリロイル]ヘパリン、デカ[(メタ)アクリロイル]ヘパリン、モノ[(メタ)アクリロイルオキシエチルアミノカルボニル]ヘパリン、ジ[(メタ)アクリロイルオキシエチルアミノカルボニル]ヘパリン、テトラ[(メタ)アクリロイルオキシエチルアミノカルボニル]ヘパリン、ヘキサ[(メタ)アクリロイルオキシエチルアミノカルボニル]ヘパリン、デカ[(メタ)アクリロイルオキシエチルアミノカルボニル]ヘパリン、モノ[(メタ)アクリロイルオキシエチル]ヘパリン、ジ[(メタ)アクリロイルオキシエチル]ヘパリン、テトラ[(メタ)アクリロイルオキシエチル]ヘパリン、ヘキサ[(メタ)アクリロイルオキシエチル]ヘパリン、デカ[(メタ)アクリロイルオキシエチル]ヘパリン、テトラデカ[(メタ)アクリロイルオキシエチル]ヘパリン、モノ[(メタ)アクリロイルオキシブチル]ヘパリン、ジ[(メタ)アクリロイルオキシブチル]ヘパリン、テトラ[(メタ)アクリロイルオキシブチル]ヘパリン、ヘキサ[(メタ)アクリロイルオキシブチル]ヘパリン、デカ[(メタ)アクリロイルオキシブチル]ヘパリン、モノ[(メタ)アクリロイルオキシヘキシル]ヘパリン、デカ[(メタ)アクリロイルオキシヘキシル]ヘパリン、モノ[(メタ)アクリロイルオキシエチレンオキサイド]ヘパリン、デカ[(メタ)アクリロイルオキシエチレンオキサイド]ヘパリン、モノ[(メ

タ) アクリロイルオキシジエチレンオキサイド] ヘパリン、デカ [(メタ) アクリロイルオキシジエチレンオキサイド] ヘパリン、モノ [(メタ) アクリロイルオキシテトラエチレンオキサイド] ヘパリン、デカ [(メタ) アクリロイルオキシテトラエチレンオキサイド] ヘパリン、モノ [(メタ) アクリロイルオキシシノナエチレンオキサイド] ヘパリン、デカ [(メタ) アクリロイルオキシシノナエチレンオキサイド] ヘパリン、モノ [(メタ) アクリロイルオキシポリエチレンオキサイド] ヘパリン、デカ [(メタ) アクリロイルオキシポリエチレンオキサイド] ヘパリン、モノ [(メタ) アクリロイルオキシプロピレンオキサイド] ヘパリン、デカ [(メタ) アクリロイルオキシプロピレンオキサイド] ヘパリン、モノ [(メタ) アクリロイルオキシジプロピレンオキサイド] ヘパリン、デカ [(メタ) アクリロイルオキシテトラプロピレンオキサイド] ヘパリン、などが挙げられる。これらの化合物は、単独で用いることも、2種類以上を混合して用いることもできる。

【0029】表面親水性成形物の親水性層中の親水性化合物は、親水基を有する重合性化合物(A)の重合体、ヘパリン残基を有する重合性化合物(B)の重合体及び(A)と(B)の共重合体から成っており、これらの重合体は、成形物の表面に化学的に結合されている。重合性化合物(A)と(B)の比率(重量比)は、特に限定されないが、抗血栓性作用、蛋白質吸着抑制及び血小板粘着抑制等の材料全体の生体適合性(抗血栓性)から、(A)と(B)の比率(重量比)は、1/99~99/1の範囲が好ましく、30/70~50/50の範囲が特に好ましい。

【0030】また、親水性層の厚さは、親水性化合物が材料の表面を完全に覆っていれば、特に限定する必要がなく、材料の種類及びその用途により適宜変わらうものである。例えば、人工肺の様に、酸素が中空系の表面を透過する必要のある材料の場合、親水性層の厚さは、酸素透過速度に影響しない様にできるだけ薄くすることが好ましく、その場合の厚さは数オングストローム(単分子膜)~数百オングストロームの範囲が好ましい。一方、血液回路や血液ポンプの場合、親水性層の層厚は厚くてもよい。その場合の厚さは、例えば、数十nm~数十 $\mu$ mの範囲であってもよい。

【0031】一般式(1)で表わされるヘパリン誘導体の抗血栓作用を十分に発揮させる目的で、一般式(1)におけるスパーサー基Rとして、長鎖のものを使い、ヘパリン残基の自由度を大きくすることが好ましいが、蛋白質の吸着や血小板の粘着を抑制する観点から、ポリエチレングリコールの如き親水性の鎖の方が好ましい。

【0032】次に、本発明の表面親水性成形物の製造方法を説明する。本発明の製造方法で使用する1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)は、有機、無機を問わず、熱、活性光線例えば紫

外線、可視光、赤外線等の照射により重合し、ポリマーとなるものであれば良く、ラジカル重合、アニオン重合、カチオン重合等、任意のものであって良い。そのような化合物としては、例えば、分子内にビニル基、ビニリデン基、アクリロイル基、メタクリロイル基等を有する化合物が挙げられるが、中でも活性光線照射により重合速度が速いことから、(メタ)アクリロイル基を有する化合物が好ましい。

【0033】本発明の製造方法で使用する疎水性化合物(a)としては、例えば、1, 6-ヘキサンジオールジ(メタ)アクリレート、ポリプロピレングリコールジ(メタ)アクリレート、ヒドロキシビバリン酸ネオペンチルグリコールジ(メタ)アクリレート、3-アクリロイルオキシグリセリンモノメタクリレート、2, 2'-ビス(4-(メタ)アクリロイルオキシポリエチレンオキシフェニル)プロパン2, 2'-ビス(4-(メタ)アクリロイルオキシポリプロピレンオキシフェニル)プロパン、ジシクロペンタニルジ(メタ)アクリレート、ビス[(メタ)アクリロイルオキシエチル]ヒドロキシエチルイソシアネート、フェニルグリシジルエーテルアクリレートトリレンジイソシアネート、アジピン酸ジビニルの如き2官能化合物; トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレート、トリメチロールエタントリ(メタ)アクリレート、トリス[(メタ)アクリロイルオキシエチル]イソシアネート、ペンタエリスリトールトリ(メタ)アクリレートの如き3官能化合物; ペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレート、グリセリンジ(メタ)アクリレートヘキサメチレンジイソシアネートの如き4官能化合物; ジペンタエリスリトールモノヒドロキシペンタ(メタ)アクリレートの如き5官能化合物; ジペンタエリスリトールヘキサ(メタ)アクリレートの如き6官能化合物、などが挙げられる。

【0034】また、本発明で使用する疎水性化合物(a)としては、ビスフェノールA-ジエポキシ(メタ)アクリル酸付加物の如きエポキシ樹脂の(メタ)アクリル酸エステル、ポリエーテル樹脂の(メタ)アクリル酸エステル、分子末端に(メタ)アクリル基を有するポリウレタン樹脂、なども挙げられる。

【0035】これらの疎水性化合物(a)は、単独で用いることも、2種以上の化合物を混合して用いることもできる。

【0036】更に、本発明の製造方法で使用する1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)には、必要に応じて、1分子中に重合性不飽和二重結合を1個有する化合物を併用することもできる。そのような目的で使用する1分子中に重合性不飽和二重結合を1個有する化合物としては、例えば、エチル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、ラウリル(メタ)アクリレ



ート、ステアリル（メタ）アクリレート、フェニル（メタ）アクリレート、フェニルセロソルブ（メタ）アクリレート、ノニルフェノキシポリエチレングリコール（メタ）アクリレート、イソボルニル（メタ）アクリレート、ジシクロペンタニル（メタ）アクリレート、などが挙げられる。

【0037】上記の疎水性化合物（a）及び1分子中に重合性不飽和二重結合を1個有する化合物の選択により、表面親水性成形物の支持体成形物（即ち賦形物（b）の硬化物）の架橋密度を任意に制御することができる。例えば、耐熱性、耐溶剤性、耐膨潤性、硬度、強度に優れた成形物を得るためには、1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物（a）の中でも、官能基数の多いものを選択し、それから成形されるポリマーの架橋密度を高める方法を採用すればよい。逆に、熱可塑性、柔軟性、伸び等が要求される場合には、多官能の化合物を用いずに、架橋構造を有しないポリマーとする方法、或いは、多官能の化合物と、1分子中に重合性不飽和二重結合を1個有する化合物を併用して比較的架橋密度の低いポリマーとする方法を採用すればよい。これらの方法は目的とする成形物の要求特性により任意に選定できる。

【0038】本発明で疎水性化合物（a）を用いる特徴は、水に非膨潤の支持体成形物が得られることにある。なお、本明細書で言う「水に非膨潤性」とは、20℃の水に浸漬した場合、乾燥重量に対する重量増加率が5重量%以下であることを言う。水に非膨潤性であることにより、成形物は耐水性を有し、湿潤状態でも寸法変化や強度が低下することはない。

【0039】本発明の製造方法において、疎水性の光重合性組成物を賦形した賦形物（b）は、親水性化合物（c）を含有する親水性液体（d）に接触してから光重合硬化までの間、賦形された状態を実質的に保持できるものであることが必要である。そのために、疎水性の光重合性組成物の主要な構成要素である疎水性化合物（a）が親水性液体（d）に溶解しないもの、あるいは、疎水性の光重合性組成物が高粘度のものが好ましい。

【0040】疎水性の光重合性組成物中の光重合開始剤は、本発明で使用する活性光線に対して活性であり、1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物（a）、並びに重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物（c）を重合させることが可能なものであれば、特に制限がなく、例えば、ラジカル重合開始剤、アニオン重合開始剤、カチオン重合開始剤であって良い。そのような光重合開始剤としては、例えば、p-tert-ブチルトリクロロアセトフェノン、2, 2'-ジエトキシアセトフェノン、2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニルプロパン-1-オンの如きアセトフェノン類；ベンゾフェノン、4, 4'-ビスジメチルアミノベンゾ

フェノン、2-クロロチオキサントン、2-メチルチオキサントン、2-エチルチオキサントン、2-イソプロピルチオキサントンの如きケトン類；ベンゾイン、ベンゾインメチルエーテル、ベンゾインイソプロピルエーテル、ベンゾインイソブチルエーテルの如きベンゾインエーテル類；ベンジルジメチルケタール、ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンの如きベンジルケタール類などが挙げられる。

【0041】光重合開始剤は、疎水性の光重合性組成物に溶解あるいは分散した状態で用いることができるが、疎水性の光重合性組成物に溶解するものであることが好ましい。疎水性の光重合性組成物中の光重合開始剤濃度は、0.01～20重量%の範囲が好ましく、0.5～10重量%の範囲が特に好ましい。

【0042】光重合開始剤の他に、熱重合開始剤も使用することが可能である。例えば、ジブチルパーオキサイドメチルエチルケトンパーオキサイド、t-ヘキシルヒドロパーオキサイド等が挙げられる。

【0043】疎水性の光重合性組成物には、その他の成分を溶解又は非溶解の状態で含有させることもできる。その他の成分としては、例えば、光重合性組成物の増粘剤として機能するポリマー、最終成形物の物性改良剤として機能するポリマー、充填剤などの無機物、アラミド繊維などの強化材、着色剤、防黴剤などの薬剤、多孔質体を成形するための貧溶剤等が挙げられる。

【0044】本発明の親水性液体（d）は、重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物（c）を主たる構成要素とする。親水性液体（d）は、その他に、溶剤、重合禁止剤、連鎖移動剤などを含有してもよいが、本発明で使用する活性光線に活性な光重合開始剤を含有しないことが好ましい。そのような光重合開始剤を含有すると、重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物（c）が単独重合し、親水性液体（d）の繰り返し使用の際に不都合が生じるので、好ましくない。しかしながら、光重合開始剤を含有する場合であっても、重合禁止剤や連鎖移動剤を同時に含有させることにより、上記の不都合を減じることが可能である。

【0045】親水性液体（d）に用いられる液体は、水、水溶性溶剤、界面活性剤もしくはそれらの混合物であることが好ましく、表面親水性に優れた成形物を得るためには、水又は水を主成分とする溶剤であることがさらに好ましく、界面活性剤と水との混合物であることが、最も好ましい。

【0046】水溶性溶剤は、水と任意の割合で混和し得る溶剤を言い、そのような水溶性溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール、グリセリンなどのアルコール系溶剤、酢酸などの酸、アセトンなどのケトン系溶剤、ホルムアミドなどのアミド系溶剤などが挙げられる。

【0047】必要に応じて親水性液体（d）に添加する

ことのできる界面活性剤は、親水性化合物(c)を含む溶剤に溶解するものであればよく、そのような界面活性剤としては、例えば、n-ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムの如きアニオン性界面活性剤、n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロライドの如きカチオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(商品名「ツィーン20」)、ポリオキシエチレンラウリルエーテルの如き非イオン性界面活性剤等が挙げられる。

【0048】親水性液体(d)中の重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)の濃度は、成形物表面に要求される親水性(生体適合性)、界面での反応性及び親水基結合量の制御、並びに後洗浄の如き面から、0.5~80重量%の範囲が好ましく、3~30重量%の範囲が特に好ましい。

【0049】一般的に、親水性液体(d)中の重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)の濃度が高くなるほど、支持体成形物の表面に固定される親水性層が厚くなるが、その厚みについては特に限定する必要がない。例えば、親水性層の強度に対して要求されない場合は、該親水性層がゲル状のものであっても良い。しかし、親水性層に対しある一定に強度を要求される場合には、親水性層が厚くなりすぎると(例えば、乾燥状態で厚さ10 $\mu$ m以上)、湿潤時に表面強度が低下し、親水性層の変形や剥離が生じ易くなる。親水性液体(d)中の親水性化合物(c)の濃度を上記の範囲にすることで、充分な親水性(生体適合性)を示し、且つ表面親水性層が過度に厚くない親水性成形物を得ることができる。

【0050】1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)と光重合開始剤とを含有する疎水性の光重合性組成物の未硬化の賦形物と親水性液体(d)との接触方法は任意であり、例えば、賦形物の親水性液体(d)中への浸漬、賦形物表面への親水性液体(d)の流延又はスプレー、賦形物と親水性液体(d)の泡との接触、光重合性組成物と親水性液体(d)の共押し出しなどの方法が挙げられ、中でも賦形物の親水性液体(d)中への浸漬が好ましい。光重合性組成物の賦形物と接触させる親水性液体(d)は、気相(蒸気)であってもよい。

【0051】光重合性組成物を賦形して得られた未硬化の賦形物を、親水性液体(d)と接触させた状態で光照射すると、賦形物の内部又は表面で発生したラジカル、アニオン、カチオンなどの活性種によって、1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)が重合すると共に、発生したこれらの活性種あるいは疎水性化合物(a)の重合連鎖におけるこれらの活性種によって、賦形物の表面で親水性液体(d)に含有される重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)の重合も誘発され、1つの活性種から開始した重

合反応は実質的に瞬時に終了する。即ち、重合反応は、賦形物内部において、疎水性化合物(a)同士、賦形物と親水性液体(d)との接触面において、疎水性化合物(a)と親水性化合物(c)との間、及び該接触面近傍の親水性液体(d)相中において、親水性化合物(c)同士で、それぞれ起こり、疎水性化合物(a)と親水性化合物(c)とのブロック共重合体が形成される。従って、賦形物が硬化することにより形成された支持体成形物の内部には、親水性化合物(c)あるいはその重合体は存在せず、親水性化合物(c)あるいはその重合体は、支持体成形物の表面のみに結合される。支持体成形物の表面に結合される親水基の量〔即ち、親水性化合物(c)からなる重合体の量〕は、親水性化合物(c)の濃度、反応温度、光重合性組成物中の光重合開始剤濃度、光強度等によって調節することができる。支持体成形物型の表面に固定された親水性化合物(c)は、重合体とならず、親水性化合物(c)自体であることもあり得る。

【0052】なお、本発明の製造方法では、重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)は、使用された量の一部分が光重合性組成物の賦形物の硬化物である支持体成形物の表面に結合し、残余の親水性化合物(c)は、未硬化のまま親水性液体(d)相中に残留することになる。

【0053】本発明の親水性成形物の形状は、光照射によって成形可能な物であれば特に限定されないが、例えば、糸状、中空糸状、管状、円筒状、粒子状、カプセル状、フィルム状、板状、塗膜状、その他任意の形状であって良い。成形しやすさの面から、親水性成形物は、フィルム状又は塗膜状であることが好ましい。また、親水性成形物が更に別の支持体などと一体化された形態であっても良い。更に、親水性成形物は、均質物、多孔質体、バターニング物、その他の構造を有するものであっても良い。

【0054】多孔質体を作製する場合には、例えば、光重合性組成物として、1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)と相溶するが、該疎水性化合物(a)からなる重合硬化物を溶解または膨潤させない成分(貧溶剤又は相分離剤とも言う。以下、「貧溶剤」という。)を含有するものを使用し、賦形した後、後述する予備重合などにより重合硬化させた後、貧溶剤を除去すればよい。疎水性化合物(a)が重合すると同時に貧溶剤との相溶性が無くなるため、相分離を起こし網目状に凝固する。洗浄して貧溶剤を除去することにより互いに連通した多孔質体を得ることができる。

【0055】そのような目的で使用する貧溶剤としては、例えば、アジピン酸ジイソブチル、カプリル酸メチル、カプリン酸メチル、ラウリン酸メチルの如き脂肪酸のアルキルエステル; ジイソブチルケトンの如きケトン類; ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチ

レングリコールモノラウリルエーテルの如き非イオン性界面活性剤類、などが挙げられる。

【0056】1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)と光重合開始剤とを含有する疎水性の光重合性組成物を賦形する方法には、特に制限はない。例えば、コーターやスプレーなどによる塗布、ノズルからの押し出し、鋳型への注型、また薄く均一に塗布する必要がある場合や形状の複雑な物体、多孔質体(例えば、多孔質膜)、不織布や織物などの表面(細孔や繊維表面を含む)に塗布する場合には、該疎水性の光重合性組成物を溶剤に溶解して、塗布、噴霧又は浸漬した後、必要に応じ余分な液を除いて、該溶剤を揮発させる方法を用いても良い。この場合の溶剤は、該疎水性の光重合性組成物を溶解できるものであれば、如何なるものであっても良いが、塗布後の成形物を乾燥させる必要性から、揮発性が比較的高い溶剤がより好ましい。そのような溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールの如きアルコール類; アセトン、メチルエチルケトンの如きケトン類; ジエチルエーテルの如きエーテル類; 酢酸エチルの如きエステル類; ヘキサン、トルエンの如き炭化水素; ジクロロメタン、ジクロロエタンの如き塩素系溶剤、などが挙げられる。

【0057】また、上記光重合性組成物を賦形した後、該賦形物に光照射して賦形物を予備的に不完全硬化させておいても良い。光重合性組成物の粘度が低い場合は、光重合性組成物からなる賦形物を、親水性化合物(c)あるいはそれらの溶液と接触させた時に、形状を維持しにくい場合がある。このような場合は、賦形物を予め活性光線ですべて硬化(不完全硬化)させてから、親水性化合物(c)あるいはそれらの溶液と接触させた後、光照射を行なう方法が、賦形物の平滑性が向上するので、好ましい。予備硬化が過剰であると、成形物の表面に導入される親水基の量が減るため、光重合性組成物の重合性官能基が残留している程度に止める必要があるが、その最適条件は簡単な実験により求めることができる。予備硬化は窒素雰囲気中で短時間で行なうこともできるが、光重合性組成物が完全重合しない性質を利用して、重合阻害を受けやすい空気中で短時間不完全硬化させる方法が好ましい。

【0058】本発明の製造方法で使用する活性光線としては、紫外線、可視光、赤外光を挙げられる。これらの活性光線の中でも、重合硬化速度の点から紫外線、可視光が好ましく、紫外線が特に好ましい。紫外線の主たる波長が300nm以上であるが好ましく、350nm以上であることが特に好ましい。活性光線の他に、電子線、エックス線、γ線等のエネルギー線の使用も可能であるが、支持体成形物に結合しない重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)重合体の発生量を減じるためには活性光線の使用が最も好ましい。照射する活性光線

の強度は、1~5000mW/cm<sup>2</sup>(10~50000W/m<sup>2</sup>)の範囲が好ましく、10~2000mW/cm<sup>2</sup>(100~20000W/m<sup>2</sup>)の範囲が特に好ましい。また、重合硬化速度を速め、重合を完全に行う目的で、光照射を不活性ガス雰囲気下で行なうことが好ましく、重合性不飽和二重結合を有する親水性化合物(c)を水、水溶性溶剤、界面活性剤もしくはそれらの混合物に溶解したものをを用いる場合は、これらに溶解している酸素を除去しておくことが好ましい。1分子中に重合性不飽和二重結合を2個以上有する疎水性化合物(a)もまた溶存酸素を除去しておくことが好ましい。

【0059】光重合時の温度は特に制約されないが、70℃程度までの範囲では、重合時の温度は高い方が成形物の親水性が増加するので好ましい。作業条件をも考慮すると、室温~50℃程度の範囲が好ましい。勿論、光照射による硬化は、回分式で行っても良く、連続式で行っても良い。光照射による硬化を回分式で行なう場合、賦形した後、そのまま光照射して予備硬化させ、次いで得られた予備硬化物を親水性化合物(c)と接触させて再び光照射し、本硬化させても良い。

【0060】支持体成形物が多孔質体である場合には、重合硬化後の成形物中の未反応物、重合開始剤等の除去が必要な場合には、洗浄、乾燥、吸引、置換等の方法を採用することができる。これらの残存物の除去後に、更に紫外線を照射(アフターキュア)することも可能である。また、光照射による硬化後や、残存物の除去後に熱処理することも可能である。熱処理により未反応モノマー、残存溶剤の完全除去などを計ることができる。

【0061】本発明の製造方法によって得られる親水性成形物の表面に親水性層が形成されていることは、元素分析、表面の水との接触角が低下すること、及びヘパリン活性のあることで判定できる。本発明の製造方法により製造される表面親水性成形物は、表面に該親水性層が形成されていない場合と比較して、水との接触角が5度以上低下することが好ましい。表面親水性成形物が、疎水性物質の吸着防止を要求される用途に使用される場合などには、水との接触角の低下の度合いは大きいほど好ましく、10度以上低下することが好ましく、20度以上低下することがさらに好ましい。またこの場合、本発明の表面親水性成形物の水との接触角の値は小さいほど好ましく、45度以下であることが好ましく、30度以下であることがさらに好ましく、10度以下であることが最も好ましい。一方、抗血栓性の面からは、ヘパリン活性が5IU/cm<sup>2</sup>以上である事が好ましい、20IU/cm<sup>2</sup>以上である事が更に好ましい。測定法によりヘパリン活性の値が異なるため、上述のヘパリン活性値は第一化学薬品(株)製のテストチームヘパリンSで測定した値である。

【0062】本発明の製造方法で製造される表面親水性

成形物において、親水性重合体は実質的に支持体成形物の表面のみに存在し、内部には、例えば、共重合、ブレンドなどの状態で存在しないことが好ましい。支持体成形物が多孔質体の場合には、支持体成形物の内部とは支持体成形物を構成する樹脂内部のことを言い、細孔の表面は支持体成形物表面と見なす。支持体成形物が表面親水性層とは異なるポリマーで構成されていることで、特に湿潤状態において、支持体の物性低下が生じない。

#### 【0063】

【実施例】以下、実施例及び比較例を用いて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例の範囲に限定されるものではない。なお、以下の実施例において、「部」及び「%」は、特に断りがない限り、夫々「重量部」及び「重量%」を表わす。

【0064】〔測定項目の定義〕以下の実施例及び比較例における測定は、次の方法に従って行った。

#### 【0065】(1) 水接触角の測定

表面親水性成形物の水接触角は、協和科学株式会社製の液滴法CA-D型接触角計を用いて測定した。

#### 【0066】(2) 成形物表面の元素分析

親水化した成形物表面の元素成分は、X線励起による光電子分光法(ESCA)により測定した元素組成であり、全て原子の数の組成比である。測定は島津製作所製のX線光電子分析装置ESCA850型を用い、成形物表面と光電子検出器の角度( $\theta$ )が $90^\circ$ の条件で行った。

#### 【0067】(3) ヘパリン活性測定

ヘパリン活性測定は、第一化学薬品(株)製の血漿中ヘパリン測定用「テストチームヘパリンS」を用いて、その測定方法に従って行った。

#### 【0068】(4) 血液適合性試験

材料の表面をリン酸緩衝液(PBS)で一晩処理した後、ヒト新鮮血(ヒト全血)またはヒト血小板多血漿(ヒトPRP)を該材料の表面に乗せ、180分インキュベートする。次いで、PBSで3回リンスして2.5重量%のグルタルアルデヒドで粘着した細胞成分を2時間固定させ、固定後蒸留水でリンスし、凍結乾燥させて、電子顕微鏡(SEM)により表面を観察した。

#### 【0069】〔実施例1〕

(疎水性の光重合性組成物の調製)疎水性化合物(a)として、1分子中に2個のアクリル基を有するエチレンオキサイド変性ビスフェノールAジアクリレート(第一工業製薬(株)製の「ニューフロンティアBPE-4」)40部、及び1分子中に平均して3個のアクリル基を有するウレタンアクリレート(大日本インキ化学工業(株)製の「ユニディックV-4263」)60部、さらに光重合開始剤として(チバガイギー社製の「イルガキュアー184」)2部を均一に混合して、疎水性の光重合性組成物(1)を得た。

【0070】(親水性液体(d)の調製) 磷酸残基を有

する親水性化合物(c)として、モノ(2-アクリロイルオキシエチル)アシッドホスフェート(共栄社化学(株)製の「ライトエステルPA」)10部、蒸留水89.5部及びポリエチレングリコールモノ-4-ノニルフェニルエーテル(界面活性剤)0.5部を均一に混合して、親水性液体(d-1)を得た。

【0071】ヘパリン残基を有する親水性化合物(c)として、メタクリル化ヘパリン(特開昭55-158055号の実施例2に記載の化合物)5部及び蒸留水95部を均一に混合して、親水性液体(d'-1)を得た。

【0072】(表面親水性成形物の作製)ポリスチレンシート上に、コーターを用いて疎水性の光重合性組成物(1)を厚さ $250\mu\text{m}$ に塗布したものを、親水性液体(d-1)中に投入して、直ちに $50\text{mW}/\text{cm}^2$ ( $500\text{W}/\text{m}^2$ )の紫外線を10秒間照射した後、該シートを取り出し、再び親水性液体(d'-1)中に投入して紫外線を30秒間照射した。

【0073】このようにして得た硬化物を30%のエタノール水溶液中に10分間浸漬し、次いで、流水で10分間洗浄した後、一晩自然乾燥させて、塗膜状の表面親水性成形物を得た。

【0074】表面親水性成形物の表面について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性の結果を表1に示した。なお、得られた表面親水性成形物の表面親水性層の厚さは、走査型電子顕微鏡で観察されないほどに薄かった。また、実施例1で得た表面親水性成形物の支持体成形物は、 $37^\circ\text{C}$ の水によって膨潤しなかった。

【0075】また、親水性液体(d-1)及び(d'-1)に、 $50\text{mW}/\text{cm}^2$ ( $500\text{W}/\text{m}^2$ )の紫外線を40秒間照射しても、水溶液中に硬化物又はゲル化物が析出することはなかった。また、この水溶液をゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)測定したところ、水溶液中の親水性化合物はほぼ同濃度で存在しており、重合物の生成量は無視しうる量であった。

#### 【0076】〔実施例2〕

(親水性液体(d)の調製) 磷酸残基を有する親水性化合物(c)として、モノ(2-アクリロイルオキシエチル)アシッドホスフェート(共栄社化学(株)製の「ライトエステルPA」)10部、ヘパリン残基を有する親水性化合物(c)として、実施例1で用いたメタクリル化ヘパリン5部、界面活性剤としてポリエチレングリコールモノ-4-ノニルフェニルエーテル0.5部、及び蒸留水84.5部を均一に混合して、親水性液体(d-2)を得た。

【0077】(表面親水性成形物の作製) 実施例1において、親水性液体(d-1)及び(d'-1)に代えて、親水性液体(d-2)を用いた以外は、実施例1と同様にして塗膜状の表面親水性成形物を製造した。

【0078】このようにして得た表面親水性成形物の表

面について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性の結果を表1に示した。なお、得られた表面親水性成形物の表面親水性層の厚さは、走査型電子顕微鏡で観察されないほどに薄かった。また、実施例2で得た表面親水性成形物の支持体成形物は37℃の水によって膨潤しなかった。

【0079】表1に示した結果から、二種類の親水性化合物を混合した水溶液を用いても、実施例1と同様な表面が得られることが明らかである。

#### 【0080】〔実施例3〕

(疎水性の光重合性組成物の調製) 疎水性化合物(a)として、1分子中に2個のアクリル基を有するヘキサシジオールジアクリレート(第一工業製薬(株)製の「ニューフロンティアHDDA」)98部と、光重合開始剤として(チバガイギー社製の「イルガキュア-184」)2部とを均一に混合して、疎水性の光重合性組成物(3)を得た。

【0081】(親水性液体(d)の調製) 両性イオンを有する親水性化合物(c)として、2-メタクリロイルオキシエチル-2'-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート(別名: 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン; 特開昭54-63025号の実施例1に記載の化合物)10部、ヘパリン残基を有する親水性化合物(c)として、メタクリル化ヘパリン(特開昭55-158055号の実施例2に記載の化合物)5部、界面活性剤として、ポリエチレングリコールモノ-4-ノニルフェニルエーテル0.5部、及び蒸留水84.5部を均一に混合して、親水性液体(d-3)を得た。

【0082】(表面親水性成形物の作製) ポリスチレンシート上に、コーターを用いて疎水性の光重合性組成物(3)を厚さ250 $\mu$ mに塗布したものを空気中で2秒予備硬化した後、この予備硬化物を親水性液体(d-3)中に投入して、直ちに50mW/cm<sup>2</sup>(500W/m<sup>2</sup>)の紫外線を40秒間照射した。

【0083】このようにして得た硬化物を30%のエタノール水溶液中に10分間浸漬し、次いで、流水で10分間洗浄した後、一晚自然乾燥させて、塗膜状の表面親水性成形物を得た。

【0084】このようにして得た表面親水性成形物の表面について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性の結果を表1に示した。なお、得られた表面親水性成形物の表面親水性層の厚さは、走査型電子顕微鏡で観察されないほどに薄かった。また、実施例3で得た表面親水性成形物の支持体成形物は、37℃の水によって膨潤しなかった。

#### 【0085】〔実施例4〕

(疎水性の光重合性組成物の調製) 疎水性化合物(a)として、1分子中に2個のアクリル基を有するヘキサシジオールジアクリレート(第一工業製薬(株)製の「ニュー

フロンティアHDDA」)1部と、光重合開始剤として(チバガイギー社製の「イルガキュア-184」)0.05部、及びエタノール99部を均一に混合して、疎水性の光重合性組成物(4)を得た。

【0086】(表面親水性成形物の作製) 予め酸素プラズマ処理を施した人工肺用中空糸(大日本インキ化学工業(株)製のポリオレフィン系中空糸「P-106」)を、疎水性の光重合性組成物(4)中に浸漬し、10秒超音波照射した後、糸を取り出し、室温でエタノールを揮発させてアクリレートのコーティングをした。次いで、このコーティング糸を、親水性液体(d-3)に浸漬した後、直ちに50mW/cm<sup>2</sup>(500W/m<sup>2</sup>)の紫外線を40秒間照射した。

【0087】このようにして得た硬化物を30%のエタノール水溶液中に10分間浸漬し、次いで、流水で10分間洗浄した後、一晚自然乾燥させて、中空糸状の表面親水性成形物を得た。

【0088】このようにして得た表面親水性成形物の表面について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性の結果を表1に示した。なお、得られた表面親水性成形物の表面親水性層の厚さは走査型電子顕微鏡で観察されないほどに薄かった。また、実施例4で得た表面親水性成形物の支持体成形物は、37℃の水によって膨潤しなかった。

#### 【0089】〔実施例5〕

(親水性液体(d)の調製) イオン基を有する親水性化合物(c)として、スルホン酸ソーダエトキシメタクリレート(日本乳化剤(株)製の「Antox MS-2N」)20部、ヘパリン残基を有する親水性化合物(c)として、予めメタクリロイルオキシエチルイソシアネート(昭和電工(株)製の「カレンズMOI」)とヘパリンから合成したメタクリル化ヘパリン「Hep-MOI」5部、界面活性剤としてポリエチレングリコールモノ-4-ノニルフェニルエーテル0.5部、及び蒸留74.5部を均一に混合して、親水性液体(d-5)を得た。

【0090】(表面親水性成形物の作製) 実施例1において、親水性液体(d-1)及び(d'-1)に代えて、親水性液体(d-5)を用いた以外は、実施例1と同様にして塗膜状の表面親水性成形物を製造した。

【0091】このようにして得た表面親水性成形物の表面について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性の結果を表1に示した。なお、得られた表面親水性成形物の表面親水性層の厚さは、走査型電子顕微鏡で観察されないほどに薄かった。また、実施例5で得た表面親水性成形物の支持体成形物は37℃の水によって膨潤しなかった。

#### 【0092】〔実施例6〕

(疎水性の光重合性組成物の調製) 疎水性化合物(a)として、1分子中に2個のアクリル基を有するヘキサシ



ジオールジアクリレート（第一工業製薬(株)製の「ニューフロンティアHDDA」）5部、光重合開始剤として（チバガイギー社製の「イルガキュアー184」）0.2部、及びエタノール95部を均一に混合して、疎水性の光重合性組成物（6）を得た。

【0093】（親水性液体（d）の調製）アミンを有する親水性化合物（c）として、N，N-ジメチルアクリルアミド（(株)興人製の「DMAA」）15部、ヘパリン残基を有する親水性化合物（c）として、予めメタクリロイルオキシエチルイソシアネート（昭和電工(株)製の「カレンズMOI」）とヘパリンから合成したメタクリル化ヘパリン「Hep-MOI」5部、及び蒸留水80部を均一に混合して、親水性液体（d-6）を得た。

【0094】（表面親水性成形物の作製）直径60cmの円形状に切った不織布（日本バイリーン(株)製のMF-90）を、疎水性の光重合性組成物（6）中に浸漬し、20秒超音波照射して、該不織布を取り出し、室温でエタノールを揮発させて、アクリレートのコーティングをした。次に、このコーティング不織布を親水性液体（d-6）に浸漬した後、直ちに50mW/cm<sup>2</sup>（500W/m<sup>2</sup>）の紫外線を40秒間照射した。

【0095】このようにして得た硬化物を30%のエタノール水溶液中に10分間浸漬し、次いで、流水で10分間洗浄した後、一晚自然乾燥させて、不織布状の表面親水性成形物を得た。

【0096】このようにして得た表面親水性成形物の表面について、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性の結果を表2に示した。水接触角については、不織布の表面に落とした水滴が不織布に浸透したため、測定不能であった。なお、得られた表面親水性成形物の表面親水性層の厚みは走査型電子顕微鏡で観察されないほどに薄かった。また、実施例6で得た表面親水性成形物の支持体成形物は、37℃の水によって膨潤しなかった。

【0097】〔実施例7〕

（親水性液体（d）の調製）糖残基を有する親水性化合物（c）として、6-アクリロイル（1-O-）n-ブチルグルコシド（特開平10-53658号の実施例8に記載の化合物）10部、ヘパリン残基を有する親水性化合物（c）として、メタクリロイルオキシエチルイソシアネート（昭和電工(株)製の「カレンズMOI」）とヘパリンから合成したメタクリル化ヘパリン「Hep-MOI」5部、及び蒸留水85部を均一に混合して、親水性液体（d-7）を得た。

【0098】（表面親水性成形物の作製）実施例1において、親水性液体（d-1）及び（d'-1）に代えて、親水性液体（d-7）を用いた以外は、実施例1と同様にして塗膜状の表面親水性成形物を製造した。

【0099】このようにして得た表面親水性成形物の表面について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに

血液適合性の結果を表2に示した。なお、得られた表面親水性成形物の表面親水性層の厚みは、走査型電子顕微鏡で観察されないほどに薄かった。また、実施例7で得た表面親水性成形物の支持体成形物は37℃の水によって膨潤しなかった。

【0100】〔実施例8〕

（親水性液体（d）の調製）アミノ酸残基を有する親水性化合物（c）として、メタクリロイルオキシエチルイソシアネート（昭和電工(株)製の「カレンズMOI」）とグリシンから合成したメタクリロイルオキシエチルアミノカルボニルグリシン「Gly-MOI」10部、ヘパリン残基を有する親水性化合物（c）として、メタクリロイルオキシエチルイソシアネート（昭和電工(株)製の「カレンズMOI」）とヘパリンから合成したメタクリル化ヘパリン「Hep-MOI」5部、界面活性剤として、ポリエチレングリコールモノ-4-ニルフェニルエーテル0.5部、及び蒸留水84.5部、を均一に混合して、親水性液体（d-8）を得た。

【0101】（表面親水性成形物の作製）実施例1において、親水性液体（d-1）及び（d'-1）に代えて、親水性液体（d-8）を用いた以外は、実施例1と同様にして塗膜状の表面親水性成形物を製造した。このようにして得た表面親水性成形物の表面について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性の結果を表2に示した。なお、得られた表面親水性成形物の表面親水性層の厚みは、走査型電子顕微鏡で観察されないほどに薄かった。また、実施例8で得た表面親水性成形物の支持体成形物は37℃の水によって膨潤しなかった。

【0102】〔比較例1〕（磷酸残基を有する重合性化合物のみからなる親水性層を有する表面親水性成形物）ポリスチレンシート上に、コーターを用いて、実施例1で用いた疎水性の光重合性組成物（1）を厚さ250μmに塗布したものを、実施例1で用いた親水性液体（d-1）中に投入して、直ちに50mW/cm<sup>2</sup>（500W/m<sup>2</sup>）の紫外線を40秒間照射した。

【0103】このようにして得た硬化物を30%のエタノール水溶液中に10分間浸漬し、次いで、流水で10分間洗浄した後、一晚自然乾燥させて、表面親水性成形物を得た。

【0104】このようにして得た表面親水性成形物の表面について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性試験を行った結果を表2に示した。

【0105】表2に示した結果から、磷酸残基のみを結合させた表面は、血球や血小板の粘着数が遥かに多く、血液適合性が不足していることが明らかである。

【0106】〔比較例2〕（スルホン基を有する重合性化合物のみからなる親水性層を有する表面親水性成形物）スルホン酸ソーダエトキシメタクリレート（日本乳化剤(株)製の「AntoxMS-2N」20部、界面活

性剤としてポリエチレングリコールモノー4-ノニルフェニルエーテル0.5部、及び蒸留水79.5部を均一に混合して、親水性液体を得た。

【0107】次に、ポリスチレンシート上に、コーターを用いて、実施例1で用いた疎水性の光重合性組成物(1)を厚さ250 $\mu$ mに塗布したものを、上記の親水性液体中に投入した後、直ちに50mW/cm<sup>2</sup>(500W/m<sup>2</sup>)の紫外線を40秒間照射した。

【0108】このようにして得た硬化物を30%のエタノール水溶液中に10分間浸漬し、次いで、流水で10分間洗浄した後、一晚自然乾燥させて、表面親水性成形物を得た。

【0109】このようにして得た表面親水性成形物について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性試験を行った結果を表2に示した。

【0110】表2に示した結果から、スルホン基のみを結合させた表面は、血球や血小板の粘着数が遥かに多く、血液適合性が不足していることが明らかである。

【0111】[比較例3](ヘパリン残基を有する重合性化合物のみからなる親水性層を有する表面親水性成形物)ポリスチレンシート上に、コーターを用いて、実施例1で用いた疎水性の光重合性組成物(1)を厚さ250 $\mu$ mに塗布したものを、親水性液体(d'-1)中に投入した後、紫外線を40秒間照射した。

【0112】このようにして得た硬化物を30%のエタノール水溶液中に10分間浸漬し、次いで、流水で10分間洗浄した後、一晚自然乾燥させて、表面親水性成形物を得た。

【0113】このようにして得た表面親水性成形物について、水接触角、元素分析、ヘパリン活性並びに血液適合性試験を行った結果を表2に示した。

【0114】表2に示した結果から、ヘパリン残基のみを結合させた表面も血球や血小板の粘着数が多く、血液適合性が不足していることが明らかである。

【0115】

【表1】

	水接触角	元 素 <sup>1)</sup> (%)	ヘパリン 活性 <sup>2)</sup> (IU/cm <sup>2</sup> )	細胞粘着数 <sup>3)</sup>	
				赤血球	血小板
実施例1	14°	[P]=4 [S]=2 [N]=5	25	20 変形破損無	2 凝集変形無
実施例2	12°	[P]=3.5 [S]=2.1 [N]=5	21	22 変形破損無	3 凝集変形無
実施例3	12°	[P]=4.2 [S]=1.9 [N]=2.2	30	9 変形破損無	1 凝集変形無
実施例4	15°	[P]=3.8 [S]=2.2 [N]=2.5	61	7 変形破損無	3 凝集変形無
実施例5	8°	[S]=3 [N]=5.1	10	28 変形破損無	14 凝集変形無

【0116】

【表2】

	水接触角	元 素 <sup>1)</sup> (%)	ヘパリン 活性 <sup>2)</sup> (IU/cm <sup>2</sup> )	細胞粘着数 <sup>3)</sup>	
				赤血球	血小板
実施例 6	—	[S]=2.6 [N]=4.5	4 2	1 2 変形破損無	1 1 凝集変形無
実施例 7	1 9°	[S]=2.1 [N]=5.1	5 3	6 変形破損無	5 凝集変形無
実施例 8	2 5°	[S]=1.8 [N]=4.7	2 9	1 8 変形破損無	1 3 凝集変形無
比較例 1	1 5°	[P]=4 [N]=4.2	0	8 0 変形破損有	1 0 0 凝集変形
比較例 2	1 4°	[P]=2.1 [N]=4.2	0	2 3 0 変形破損有	2 0 0 凝集変形
比較例 3	4 0°	[P]=1.8 [N]=2.2	2 7	1 0 0 変形破損有	1 1 2 凝集変形

【0117】1) ヘパリン試薬 (Sodium Salt, Grade 1-A, SIGMA H-3393) の E S C A による 元素分析の結果: [S]=6.4%、[N]=3.4%。

2) 第一化学薬品(株)製の「テストチームヘパリン S」による測定結果。

3) 各々の電子顕微鏡 (SEM) 写真より直接数えた数である。単位: 個/10000 $\mu$ m<sup>2</sup>

【0118】表1及び表2に示した結果から、各実施例の表面親水性成形物の表面には、ヘパリン残基由来の元素が検出されていることが理解できる。また、表2に示した比較例3の結果からも、ヘパリン残基由来の元素が検出されていることが理解できる。

【0119】赤血球の変形破損により、ヘモグロビンが遊離してしまうことを溶血と言う。また、血小板の粘着、凝集変形は、血栓、血液凝固を引き起こす最大の原因である。

【0120】

【発明の効果】本発明の表面親水性成形物は、親水基とヘパリン残基が該成形物の表面に共存しているため、良好な血液(生体)適合性を示した。

【0121】本発明の製造方法によって得られる表面親水性成形物は、成形物内部に親水基とヘパリン残基が存在しないので、成形物の膨潤が起こらず、成形物本来の構造、物性等を損なうことなく、しかも、親水基とヘパリン残基の離脱が起こらないという利点がある。また、本発明の表面親水性成形物の製造方法によれば、成形物の表面にのみ親水基とヘパリン残基が共有結合し、且つ成形物の表面に結合する親水基の密度等を容易に制御でき、親水性や生体適合性の高い成形物を容易に製造できる。更に、本発明の表面親水性成形物の製造方法によれば、成形性が高く、任意の形状の成形物を作ることができる。



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C081 AB32 AB35 AC15 BA03 BA05  
BB01 BB02 BB04 CA021  
CA031 CA082 CA102 CA282  
CB042 CC05 CC06 CC07  
CD062 DA01 DA02 DA03  
DA04 DA05 DC02 DC03 DC05  
DC06 DC14 EA06  
4F006 AA15 AA22 AB03 AB43 BA00  
CA09 EA03  
4F073 AA01 AA08 BA18 BA48 BB01  
BB02 BB03 CA45 EA01 EA11  
EA21 EA22 EA23 EA24 EA36  
EA77 FA03 FA05 FA06 FA12  
4J011 AC04 QA03 QA06 QA07 QA12  
QA13 QA17 QA18 QA22 QA23  
QA24 QA33 QA34 QA35 QA37  
QA38 QA40 QA42 QA46 QA48  
QB05 QB15 QB20 QB24 QB28  
QC07 QC10 SA02 SA04 SA06  
SA07 SA12 SA14 SA16 SA20  
SA22 SA25 SA28 SA32 SA34  
SA54 SA61 SA64 SA76 UA01  
VA01 VA04 WA07 WA10